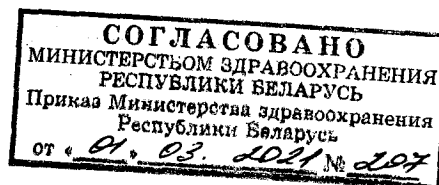


**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**БОНВИВА®**  
**BONVIVA®**

8304 - 2016



**Название лекарственного средства**  
Бонвива®

**Международное непатентованное название**  
Ибандроновая кислота / Ibandronic acid

**Описание**  
Прозрачная бесцветная жидкость.

**Состав лекарственного средства**  
Один шприц-тюбик (3 мл) содержит 3 мг ибандроновой кислоты (в виде натрия ибандроната моногидрата 3.375 мг).  
1 мл содержит:  
*активное вещество:* ибандроновая кислота 1 мг (в виде натрия ибандроната моногидрата 1.125 мг);  
*вспомогательные вещества:* натрия хлорид – 8.600 мг, кислота уксусная ледяная – 0.510 мг, натрия ацетата тригидрат – 0.204 мг, вода для инъекций до 1.0 мл.

**Форма выпуска**  
Раствор для внутривенного введения.

**Показания к применению**  
Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе при повышенном риске переломов (см. раздел «Фармакокинетика»)  
Было продемонстрировано снижение риска перелома позвоночника, влияние на риск переломов шейки бедренной кости не установлено.

**Способ применения и дозировка**  
Пациенты, получающие препарат Бонвива® должны быть обеспечены листком-вкладышем и картой напоминания для пациента.

**Дозирование**  
Рекомендуемая доза ибандроновой кислоты – 3 мг в виде внутривенной инъекции в течение 15-30 секунд 1 раз в 3 месяца.  
Пациенты дополнительно должны принимать кальций и/или витамин D (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)  
В случае пропуска введения очередной дозы препарата пропущенная инъекция должна быть выполнена как можно быстрее. В последующем препарат должен вводиться через каждые 3 месяца, считая от даты последней выполненной инъекции.  
Оптимальная продолжительность лечения бисфосфонатами при остеопорозе не установлена. Потребность в продолжении лечения должна периодически пересматриваться, основываясь на пользе и потенциальном риске использования препарата Бонвива® для каждого отдельного пациента, особенно после 5 и более лет применения.

Особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение препарата Бонвива® не рекомендуется пациентам с креатинином сыворотки крови выше 200 мкмоль/л (2.3 мг/дл) или пациентам с клиренсом креатинина (измеренным или предполагаемым) ниже 30 мл/мин в связи с ограниченностью доступных клинических данных исследований, включающих данную категорию пациентов (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Коррекции дозы не требуется у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, креатинин сыворотки у которых равен или ниже 200 мкмоль/л (2.3 мг/дл)

или с клиренсом креатинина (измеренным или предполагаемым) равным или более 30 мл/мин.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Пожилые пациенты (>65 лет)*

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Дети*

Отсутствует информация по применению препарата Бонвива® у детей до 18 лет, в данной популяции препарат Бонвива® не исследовался (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Способ применения

Внутривенно в течение 15-30 секунд 1 раз в 3 месяца.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.
- Гипокальциемия.

### Меры предосторожности

#### Неправильное введение

Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать введения препарата Бонвива® внутривенно или в околоузелковое пространство, так как это может привести к повреждению тканей.

#### Гипокальциемия

Бонвива®, как и другие бисфосфонаты, вводимые внутривенно, может вызвать временное снижение уровня кальция сыворотки крови.

Имеющуюся гипокальциемию следует откорректировать до начала терапии инъекционной формой препарата Бонвива®. Необходимо также устранить другие нарушения со стороны костного и минерального метаболизма.

Всем пациентам необходимо принимать соответствующее дополнительное количество кальция и витамина D.

#### Анафилактическая реакция/шок

У пациентов, получавших лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Во время внутривенного введения препарата Бонвива® следует проводить мониторинг состояния пациента, а также обеспечить доступность соответствующей медицинской помощи. При выявлении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности/аллергической реакции необходимо немедленно прервать инфузию и начать соответствующее лечение.

#### Почечная недостаточность

Пациенты с сопутствующими заболеваниями либо принимающие медицинские препараты, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на почки, должны тщательно наблюдаться во время лечения в соответствии с надлежащей медицинской практикой.

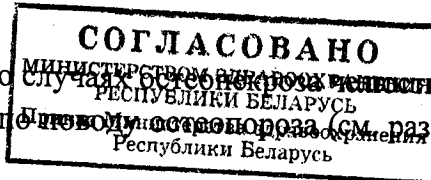
В связи с ограниченностью клинического опыта введение препарата Бонвива не рекомендуется пациентам с креатинином сыворотки выше 200 мкмоль/л (2.3 мг/дл) или с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

#### Пациенты с сердечной недостаточностью

Следует избегать избыточной гидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

#### Остеонекроз челюсти

На постмаркетинговой стадии очень редко сообщалось о случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) у пациентов, принимающих препарат Бонвива® (дел «Побочное действие»).



Начало лечения или нового курса терапии должно быть отложено у пациентов с незажившими открытыми очагами поражения мягких тканей ротовой полости.

Пациентам с сопутствующими факторами риска рекомендуется прохождение обследования полости рта и зубов с проведением профилактического лечения, а также оценка соотношения пользы и риска терапии в каждом индивидуальном случае перед началом терапии препаратом Бонвива®.

При оценке риска развития остеонекроза челюсти (ОНЧ) должны быть приняты во внимание следующие факторы:

- активность лекарственного препарата, который препятствует костной резорбции (повышенный риск для сильнодействующих субстанций), способ применения (риск повышается при парентеральном введении), а также кумулятивная доза препарата для лечения костной резорбции;
- рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение;
- сопутствующая терапия: применение кортикостероидов, химиотерапия, использование ингибиторов ангиогенеза, лучевая терапия в области головы или шеи;
- низкий уровень гигиены полости рта, пародонтоз, плохая припасовка стоматологических имплантов, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры, например, удаление зуба.

Всем пациентам рекомендуется поддерживать надлежащий уровень гигиены ротовой полости, проходить периодические стоматологические осмотры и незамедлительно сообщать о любых симптомах со стороны ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль и припухлость, незаживающие очаги или выделения во время приема препарата Бонвива®. Во время проведения терапии инвазивные стоматологические процедуры проводятся лишь после тщательной оценки. Следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур непосредственно перед приемом препарата Бонвива®.

Лечащим врачом в тесном сотрудничестве со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом, компетентными в сфере остеонекроза челюсти (ОНЧ), должен быть разработан план ведения пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти (ОНЧ). Должно быть рассмотрено временное прекращение приема препарата Бонвива® до улучшения состояния пациента, а также уменьшение сопутствующих факторов риска при возможности.

#### Остеонекроз наружного слухового прохода

При приеме бисфосфонатов сообщалось о случаях остеонекроза наружного слухового прохода, в основном на фоне длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекции или травмы. Возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у получающих бисфосфонаты пациентов с нарушениями со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции.

#### Атипичные переломы бедра

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получавших длительное лечение осте-

8304 - 2016

опороза. Данные поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмышцелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения завершеного перелома бедра некоторые пациенты испытывают боль в бедре или в паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома. По причине того, что атипичные переломы часто являются двусторонними, необходимо контролировать состояние другого бедра у пациентов с переломом бедренной кости. Отмечено плохое заживление атипичных переломов. При подозрении на наличие атипичного перелома и до получения результатов обследования следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами, исходя из оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о любой боли в бедре или в паховой области во время терапии бисфосфонатами. При наличии данных симптомов необходимо провести обследование для выявления неполного перелома бедра.

Препарат Бонвива® не содержит натрия.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от 10.04.2016 № 10/01-16/01/001/16

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**  
Метаболические взаимодействия считаются маловероятными, так как ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов печени человека P450 и не индуцирует систему цитохрома P450 у крыс (см. раздел «Фармакокинетика»). Выведение ибандроновой кислоты осуществляется только почками и биотрансформации она не подвергается.

### **Фертильность, беременность и лактация**

#### **Беременность**

Препарат Бонвива® применяется исключительно у женщин в постменопаузальный период и не должен применяться у женщин с детородным потенциалом.

Не существует достаточных данных по применению ибандроновой кислоты у беременных женщин. Исследования на крысах показали некоторую репродуктивную токсичность (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Бонвива® нельзя использовать во время беременности.

#### **Период грудного вскармливания**

Неизвестно, выделяется ли ибандроновая кислота с грудным молоком женщины. Исследования на кормящих крысах показали присутствие низких концентраций ибандроновой кислоты в молоке после внутривенного введения.

Препарат Бонвива® нельзя применять во время кормления грудью.

#### **Фертильность**

Данные о воздействии ибандроновой кислоты на человека отсутствуют. В исследованиях репродуктивной способности, проведенных на крысах, получавших препарат перорально, показано снижение фертильности. В исследованиях на крысах с внутривенным способом введения, ибандроновая кислота уменьшала детородную способность при применении ее в высоких суточных дозах (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

### **Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами**

На основании фармакодинамического и фармакокинетического профиля и зарегистрированных нежелательных реакций, считается, что препарат Бонвива® не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь № 100/2016 от 15.04.2016

8304 - 2016

**Побочное действие****Краткий обзор профиля безопасности**

Наиболее серьезными зарегистрированными нежелательными реакциями являются анафилактическая реакция/шок, атипичные переломы бедра, остеонекроз челюсти и воспалительные заболевания глаз (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» и раздел «Меры предосторожности»).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются артралгия и гриппоподобный синдром, которые наблюдаются обычно после приема первой дозы и характеризуются слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешаются при продолжении лечения без дополнительных мер (см. подраздел «Гриппоподобный синдром»).

**Таблица с перечнем нежелательных реакций**

В Таблице 1 представлен полный перечень установленных нежелательных реакций. Безопасность ежедневного перорального приема ибандроновой кислоты в дозе 2.5 мг оценивалась у 1251 пациентки в рамках 4 плацебо-контролируемых клинических исследований, с подавляющим большинством пациенток из базового трехлетнего исследования переломов (MF4411).

В основном двухгодичном исследовании у женщин в постменопаузальном периоде с остеопорозом (BM16550) общие профили безопасности применения препарата Бонвива® внутривенно 1 раз в 3 месяца в дозе 3 мг и ибандроновой кислоты перорально 2.5 мг в день были схожи. Соотношение пациентов, у которых проявилась какая-либо нежелательная реакция, при использовании инъекций препарата Бонвива® 3 мг 1 раз в 3 месяца по истечении одного года и двух лет лечения составило 26.0% и 28.6% соответственно. В большинстве случаев проявление нежелательной реакции не влекло за собой прекращение лечения.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности MedDRA) и частотой развития. Классификация нежелательных реакций по частоте их развития: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редкие ( $< 1/10000$ ), неизвестно (не может быть оценено исходя из доступных данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1: Нежелательные реакции, возникающие у женщин в постменопаузальном периоде, при инъекционном введении препарата Бонвива® 3 мг 1 раз в 3 месяца или приеме ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно в клинических исследованиях III фазы BM16550 и MF4411, а также в постмаркетинговом периоде.

Класс систем органов	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны иммунной системы		Обострение бронхиальной астмы	Реакции гиперчувствительности	Анафилактическая реакция/шок**†
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			
Нарушения со стороны органа зрения			Воспалительные заболевания глаз**†	
Нарушения со стороны сосудов		Флебит/тромбофлебит		

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Гастрит, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота, запор	<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		8304 - 20 6
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь		Ангионевротический отек, отек лица, крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона†, полиморфная эритема, буллезный дерматит†
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, боли в спине	Боли в костях	Атипичные подвертельные и диафизарные переломы беренной кости†	Остеонекроз челюсти*† остеонекроз наружного слухового прохода (нежелательная реакция на препараты из класса бисфосфонатов)†
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Гриппоподобный синдром*, утомляемость	Реакции в месте введения, астения		

\*см. информацию ниже

†выявлено в постмаркетинговом периоде.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### Гриппоподобный синдром

Гриппоподобный синдром включает в себя острофазовые реакции или такие симптомы как миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, усталость, тошнота, потеря аппетита или боли в костях.

##### Остеонекроз челюсти

О случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) в основном сообщалось у пациентов, страдающих раком, которые принимали лекарственные препараты, препятствующие костной резорбции, такие как ибандроновая кислота (см. раздел «Меры предосторожности»). О случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) сообщалось на постмаркетинговой стадии мониторинга ибандроновой кислоты.

##### Воспалительные заболевания глаз

О случаях воспалительных заболеваний глаз, таких как увеит, эписклерит и склерит сообщалось в связи с применением ибандроновой кислоты. В некоторых случаях патологический процесс не разрешался до тех пор, пока не было прервано лечение ибандроновой кислотой.

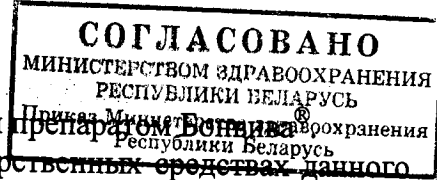
##### Анафилактическая реакция/шок

Случаи анафилактической реакции/шока, включая фатальные случаи, были зарегистрированы у пациентов при проведении лечения ибандроновой кислотой внутривенно.

##### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение информации о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство в пострегистрационный период является важным. Это дает возможность непрерывно мониторировать соотношение пользы/риска для лекарственного средства.

Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.



**Передозировка**

Нет специфичной информации по лечению передозировки препаратом **Бонива**. Однако, основываясь на имеющейся информации о лекарственных средствах данного класса, передозировка при применении внутривенной формы выпуска может привести к гипокальцемии, гипофосфатемии и гипомагниемии. Клинически значимые уменьшения содержания кальция, фосфора и магния в сыворотке крови должны быть скорректированы внутривенным введением глюконата кальция, калия или натрия фосфата и сульфата магния, соответственно.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Фармакотерапевтическая группа: препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ [M05BA06]

*Механизм действия*

Ибандроновая кислота является мощным бисфосфонатом, принадлежащим к группе азотсодержащих бисфосфонатов, который действует избирательно на костную ткань и специфически ингибирует активность остеокластов без прямого воздействия на образование кости. Это не нарушает пополнения пула остеокластов. Ибандроновая кислота приводит к прогрессивному увеличению костной массы и снижению частоты переломов посредством снижения усиленного ремоделирования кости у женщин в постменопаузе до уровня, характерного для предменопаузального периода.

*Фармакодинамические эффекты*

Фармакодинамическое действие ибандроновой кислоты – это ингибирование костной резорбции. *In vivo* ибандроновая кислота предотвращает экспериментально индуцированное разрушение кости, которое вызвано прекращением функционирования половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей. У молодых крыс (быстро растущих) эндогенная костная резорбция также ингибируется, приводя к увеличению костной массы по сравнению с животными, которые не подвергались лечению.

На животных моделях доказано, что ибандроновая кислота является мощным ингибитором активности остеокластов. У растущих крыс не было обнаружено данных об ухудшении минерализации даже в дозах в 5000 раз больше дозы, необходимой для лечения остеопороза.

И ежедневное, и прерывистое (с продолжительными интервалами без применения лекарственного средства) долговременное введение препарата крысам, собакам и обезьянам было сопряжено с образованием новой структурированной костной массы и сохраненной или улучшенной механической прочностью даже при использовании доз в токсическом диапазоне. У человека эффективность ежедневного и прерывистого введения ибандроновой кислоты с интервалом времени без применения лекарственного средства длительностью 9-10 недель была подтверждена клиническим исследованием (MF4411), в котором ибандроновая кислота продемонстрировала эффективность при переломах.

На животных моделях ибандроновая кислота вызывала биохимические изменения, указывающие на дозозависимое ингибирование резорбции кости, включая снижение биохимических маркеров распада коллагена кости в моче (таких как деоксипиридинолин и перекрестно сшитые N-телопептиды коллагена типа I (NTX)).

Как ежедневный, так и прерывистый (с интервалами между дозами 9-10 недель в квартал) прием ибандроновой кислоты перорально и введение доз ибандроновой кислоты внутривенно у женщин в период постменопаузы, вызывали биохимические изменения, показывающие зависимость ингибирования костной резорбции от дозы.

Внутривенная инъекция препарата Бонвива® уменьшала уровень С-телопептида альфа цепи коллагена Типа I (СТХ) в сыворотке через 3-7 дней после начала лечения и уменьшала уровень остеокальцина через 3 месяца.

После прекращения лечения наблюдается возвращение к патологическим уровням костной резорбции, ассоциированной с постменопаузальным остеопорозом, отмеченным до начала лечения.

Гистологический анализ биопсий кости после двух и трех лет лечения женщин в период постменопаузы дозами ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно и интермиттирующим внутривенным введением доз до 1 мг раз в 3 месяца показал хорошие характеристики кости без указаний на дефекты минерализации. Ожидаемое уменьшение ремоделирования кости, нормальные характеристики кости и отсутствие дефекта минерализации, наблюдалось также по истечении двух лет лечения инъекциями препарата Бонвива® 3 мг.

*Клиническая эффективность*

Независимые факторы риска, например, низкая минеральная плотность кости, возраст, предшествующие переломы, семейный анамнез переломов, высокий риск переломов, кости и низкий индекс массы тела должны использоваться для выявления женщин с повышенным риском переломов при остеопорозе.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
названия Министерства здравоохранения  
плотность кости, возраст,  
высокое ремоделирование

Инъекции препарата Бонвива® 3 мг один раз в 3 месяца

Минеральная плотность кости (МПК)

Внутривенные инъекции препарата Бонвива® 3 мг, вводимые один раз в 3 месяца, проявили не меньшую эффективность в сравнении с пероральным приемом ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно в двухгодичном, рандомизированном, двойном слепом, мультицентровом исследовании не меньшей эффективности (BM16550) у женщин в период постменопаузы (1386 женщин в возрасте от 55 до 80 лет) с остеопорозом (МПК поясничного отдела позвоночника: Т критерий ниже -2.5 SD от исходного уровня). Это было продемонстрировано как при первичном анализе по истечении одного года, так и при подтверждающем анализе с конечной точкой 2 года (Таблица 2).

Первичный анализ данных исследования BM16550 по истечении одного года и подтверждающий анализ по истечении двух лет показали не меньшую эффективность схемы дозирования 3 мг раз в 3 месяца в сравнении со схемой дозирования 2.5 мг ежедневно перорально в том, что касается среднего увеличения МПК поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости (Таблица 2).

Таблица 2. Среднее относительное отклонение от исходной МПК поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости по истечении одного года (первичный анализ) и двух лет лечения (популяция получавших лечение согласно протоколу) в исследовании BM16550.

	Данные за один год исследования BM16550		Данные за два года исследования BM16550	
	ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно (N=377)	Бонвива® 3 мг инъекции 1 раз в 3 месяца (N=365)	ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно (N=334)	Бонвива® 3 мг инъекции 1 раз в 3 месяца (N=334)
Среднее относительное отклонение от исходного уровня % [95% ДИ]				
МПК поясничного отдела позвоночника L2-L4	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
МПК тазобедренного сустава	1.8 [1.5, 2.1]	2.4 [2.0, 2.7]	2.2 [1.8, 2.6]	3.1 [2.6, 3.6]
МПК шейки бедра	1.6 [1.2, 2.0]	2.3 [1.9, 2.7]	2.2 [1.8, 2.7]	2.8 [2.3, 3.3]
МПК вертела бедренной кости	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]



Кроме того, инъекции препарата Бонвива® 3 мг 1 раз в 3 месяца оказались эффективнее перорального приема ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно в отношении увеличения МПК поясничного отдела позвоночника по результатам проспективного анализа по истечении одного года,  $p < 0.001$  и по истечении двух лет  $p < 0.001$ .

Касательно МПК поясничного отдела позвоночника, у 92.1% пациентов, получающих инъекции 1 раз в 3 месяца, увеличилась или осталась на том же уровне МПК по итогам 1 года лечения (т.е. был достигнут клинический ответ) в сравнении с 84.9% пациентов, получающих препарат 2,5 мг ежедневно перорально ( $p = 0.002$ ). По истечении 2 лет лечения, у 92.8% пациентов, получавших инъекции 3 мг, и у 84.7% пациентов, получавших препарат 2.5 мг перорально, увеличилась или осталась на том же уровне МПК поясничного отдела позвоночника ( $p = 0.001$ ).

Относительно МПК тазобедренного сустава, у 82.3% пациентов, получавших инъекции 3 мг 1 раз в 3 месяца, наблюдался ответ по истечении одного года, в сравнении с 75.1% пациентов, получающих препарат 2.5 мг ежедневно перорально ( $p = 0.02$ ). По истечении 2 лет лечения у 85.6% пациентов, получающих инъекции 3 мг и у 77.0% пациентов, получающих препарат 2.5 мг перорально, увеличилась или осталась на исходном уровне МПК тазобедренного сустава ( $p = 0.004$ ).

Доля пациентов, у которых увеличилась или осталась на исходном уровне МПК и поясничного отдела позвоночника, и тазобедренного сустава по истечении одного года, составила 76.2% в группе, получавшей терапию 3 мг 1 раз в 3 месяца внутривенно и 67.2% в группе лечения препаратом 2.5 мг, принимаемым ежедневно перорально ( $p = 0.007$ ). По истечении двух лет, 80.1% и 68.8% пациентов отвечали данному критерию в группе инъекций 3 мг 1 раз в 3 месяца и группе препарата 2.5 мг ежедневно ( $p = 0.001$ ).

#### Биохимические маркеры костного ремоделирования

Клинически значимые снижения уровней сывороточного СТХ наблюдали на всех временных точках измерения. По истечении 12 месяцев среднее относительное отклонение от исходного уровня составило -58.6% для внутривенных инъекций по схеме дозирования 3 мг 1 раз в 3 месяца и -62.6% для схемы 2.5 мг ежедневно. Кроме того, 64.8% пациентов, получающих инъекции 3 мг 1 раз в 3 месяца, были идентифицированы как имеющие ответ (определенный как уменьшение  $\geq 50\%$  относительно исходного уровня) в сравнении с 64.9% пациентов, получающих препарат 2.5 мг ежедневно перорально. Уменьшение сывороточного СТХ сохранялось на протяжении более 2 лет, в течение которых более половины пациентов из обеих терапевтических групп были идентифицированы как имеющие ответ.

На основании исследования VM16550, препарат Бонвива® 3 мг, вводимый внутривенно 1 раз в 3 месяца, считается не менее эффективным в предотвращении переломов, по сравнению с пероральным приемом ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно.

#### Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно

В начальном трехлетнем, рандомизированном, двойном слепом, исследовании переломов с выделением группы плацебо (MF4411), было продемонстрировано статистически значимое и с медицинской точки зрения значительное снижение частоты развития новых рентгенографических морфометрических и клинических переломов позвоночника (Таблица 3). При проведении этого исследования оценивались пероральный прием ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно и 20 мг по интермиттированной схеме в качестве исследовательского режима. Прием ибандроновой кислоты осуществлялся за 60 минут до первого дневного приема пищи или питья (период голодания после дозы). В исследование привлекались женщины в возрасте между 55 и 80 годами с продолжительностью постменопаузы не менее 5 лет, у которых величина МПК поясничного отдела позвоночника составляла от -2 до -5 SD ниже предменопаузального среднего значения (Т- критерий) по меньшей мере в одной позвонке [L1-L4], и у которых было от

8304 - 2016

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Эффективность, оценивали  
 2.5 мг

Bonviva pfs. IMPU 2.0

одного до четырех серьезных переломов позвоночника. Все пациенты получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D ежедневно. В общей сложности было включено 2.928 пациентов. Ежедневный прием ибандроновой кислоты 2.5 мг показал статистически значимое и с медицинской точки зрения значительное снижение частоты новых переломов позвоночника. Такой режим снизил частоту новых рентгенографических переломов позвоночника на 62% (p=0,0001) через 3 года исследования. Относительное снижение риска на 61 % наблюдали через 2 года (p=0.0006). Не было достигнуто статистически значимой разницы после 1 года терапии (p=0.056). Во время проведения исследования эффективность по предотвращению переломов была стабильной. Снижения эффективности с течением времени не наблюдалось.

Частота клинических переломов позвоночника была также значительно снижена на 49% (p=0.011) по истечении трех лет (p=0.011). Выраженный эффект в отношении вертебральных переломов также был подтвержден статистически достоверным снижением потери роста по сравнению с плацебо (p<0.0001).

Таблица 3. Результаты проведенного трехлетнего исследования переломов MF4411 (% , 95% ДИ).

	Плацебо (N=974)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно. (N=977)
Относительное снижение риска Новые морфометрические переломы позвоночника		62 % (40.9, 75.1)
Частота новых морфометрических переломов позвоночника	9.56 % (7.5, 11.7)	4.68 % (3.2, 6.2)
Относительное снижение риска клинического перелома позвоночника		49 % (14.03, 69.49)
Частота клинического перелома позвоночника	5.33 % (3.73, 6.92)	2.75 % (1.61, 3.89)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня поясничного отдела за 3 года	1.26 % (0.8, 1.7)	6.54 % (6.1, 7.0)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня бедра в целом за 3 года	-0.69 % (-1.0, -0.4)	3.36 % (3.0, 3.7)

Эффективность лечения ибандроновой кислотой далее оценивали при проведении анализа субпопуляции пациентов, которые на исходном уровне имели МПК поясничного отдела с T-критерием ниже -2,5 (Таблица 4). Снижение риска перелома позвоночника было сопоставимо со снижением риска во всей популяции.

Таблица 4: Результаты проведения 3-х летнего исследования переломов MF4411 (% , 95% ДИ) для пациентов с T-критерием МПК поясничного отдела ниже -2,5 на исходном уровне.

	Плацебо (N=587)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно. (N=575)
Относительное снижение риска Новые морфометрические переломы позвоночника		59% (34.5, 74.3)
Частота новых морфометрических переломов позвоночника	12.54% (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)

	Плацебо (N=587)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно. (N=575)
Относительное снижение риска клинического перелома позвоночника	50% (9.49, 71.91)	50% (9.49, 71.91)
Частота клинического перелома позвоночника	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня поясничного отдела за 3 года	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня бедра в целом за 3 года	-0.70% (-1.1, -0.4)	3.59% (3.1, 4.1)

У всей популяции пациентов при проведении исследования MF4411 достоверного снижения риска внепозвоночных переломов не наблюдалось, однако при анализе субпопуляции пациентов высокого риска (МПК шейки бедра Т-критерий  $<-3.0$ ) ежедневный прием ибандроновой кислоты был эффективным. Снижение риска внепозвоночных переломов в этой популяции пациентов составило 69%. Ежедневный прием ибандроновой кислоты в дозе 2.5 мг приводит к прогрессивному повышению МПК в вертебральном и невертебральном отделах костной системы.

Увеличение значения МПК поясничного отдела в трехлетнем исследовании по сравнению с плацебо составило 5.3 % и 6.5 % при сопоставлении с исходным уровнем. Увеличение МПК бедренной кости по сравнению с исходным уровнем составило 2.8 % для шейки бедра, 3.4 % для бедра в целом и 5.5 % для вертела бедренной кости. Биохимические маркеры ремоделирования кости (такие как СТХ мочи и остеокальцин сыворотки) продемонстрировали ожидаемый уровень супрессии до предменопаузальных уровней и достигли максимума в течение 3-6 месяцев применения 2.5 мг ибандроновой кислоты ежедневно. Клинически значимое снижение биохимических маркеров резорбции кости на 50 % наблюдалось через месяц после начала лечения ибандроновой кислотой 2.5 мг.

*Дети* (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика») Препарат Бонвива® не исследовался у детей, следовательно, никаких данных об эффективности или безопасности для этой популяции пациентов не имеется.

#### **Фармакокинетика**

Основные фармакологические эффекты ибандроновой кислоты на костную ткань не связаны напрямую с фактическими концентрациями в плазме, как было продемонстрировано в различных исследованиях на животных и человеке. Плазменная концентрация ибандроновой кислоты возрастает дозозависимо после введения препарата в дозах от 0.5 мг до 6 мг.

#### **Всасывание**

Неприменимо.

#### **Распределение**

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается с костной тканью или выводится с мочой. У человека фактический конечный объем распределения составляет не менее 90 литров, а количество лекарственного средства, поступающего в костную ткань, составляет около 40-50% от циркулирующего в крови. Степень связывания с белками плазмы человека приблизительно составляет 85%-87%

8304 - 2019 *Boniva pfs. IMPU 2.0*  
 (определено *in vitro* при терапевтических концентрациях) и, таким образом, существует низкая вероятность лекарственного взаимодействия вследствие вытеснения.

### Метаболизм

Нет данных относительно того, что ибандроновая кислота метаболизируется у животных или человека.

### Выведение

Ибандроновая кислота выводится из кровотока посредством абсорбции в костной ткани (около 40-50% у женщин в постменопаузе), а остаток – в неизменном виде через почки. Диапазон наблюдаемых периодов полувыведения является широким, фактический конечный период полувыведения находится в пределах 10-72 часов. Так как рассчитанные величины в основном зависят от продолжительности исследования, использованной дозы и чувствительности анализа, то истинный конечный период полувыведения значительно больше, как и у других бисфосфонатов. Ранние плазменные концентрации быстро снижаются, достигая 10% от пиковых значений в течение 3 и 8 часов после внутривенного или перорального введения, соответственно.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий, со средними значениями в диапазоне 84-160 мл/мин. На почечный клиренс (около 60 мл/мин у здоровых женщин в постменопаузе) приходится 50-60% общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Считается, что разница между фактическим общим и почечным клиренсом отражает степень поглощения костью.

По-видимому, секреторный путь метаболизма не включает известные кислотные или основные транспортные системы, участвующие в выведении других активных веществ. Кроме того, ибандроновая кислота не ингибирует основные человеческие печеночные изоферменты P450 и не индуцирует систему печеночного цитохрома P450 у крыс.

### Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

#### Пол

Фармакокинетика ибандроновой кислоты схожа у мужчин и у женщин.

#### Раса

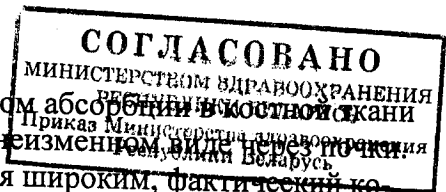
Нет никаких данных, свидетельствующих о каких-либо клинически значимых межэтнических различиях у азиатов и европеоидной расы при распределении ибандроновой кислоты. Данные относительно пациентов африканского происхождения ограничены.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс ибандроновой кислоты у пациентов с различной степенью почечной недостаточности линейно зависит от клиренса креатинина (КК).

Не требуется регулирования дозы пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью (КК равен или больше 30 мл/мин).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (КК меньше 30 мл/мин), которые получали ежедневно внутрь 10 мг ибандроновой кислоты в течение 21 дня, имели в 2-3 раза более высокую концентрацию в плазме, чем пациенты с нормальной функцией почек, а общий клиренс ибандроновой кислоты был равен 44 мл/мин. После внутривенного введения 0,5 мг ибандроновой кислоты общий, почечный и непочечный клиренс снизился на 67%, 77% и 50%, соответственно, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, но ухудшения в переносимости, связанной с увеличением воздействия, отмечено не было. Из-за ограниченного клинического опыта введение препарата Бонвива® не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»). Фармакокинетика ибандроновой кислоты у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получавших иное лечение, чем гемодиализ, не оценивалась. Фармакокинетика ибандроновой кислоты у этих пациентов неизвестна. В связи с ограниченностью доступных данных ибандроновая кислота не должна применяться у всех пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.



Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозировка»)

8304 - 2016

Данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у пациентов с печеночной недостаточностью нет. Печень не играет значительной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, но выводится почками и абсорбируется в костной ткани. Следовательно, регулирование дозы не является необходимым для пациентов с печеночной недостаточностью.

*Пожилые пациенты (см. раздел «Способ применения и дозировка»)*

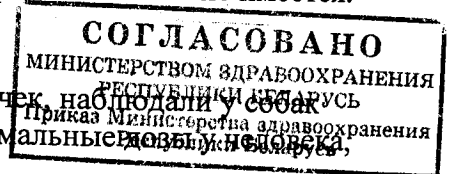
При проведении многомерного анализа было выявлено, что возраст не является независимым фактором любых исследуемых фармакокинетических параметров. Так как почечная функция снижается с возрастом, то это единственный фактор, который следует принимать во внимание (см. раздел о почечной недостаточности).

*Дети (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакодинамика»)*

В этой возрастной группе данных по использованию препарата Бонвива® не имеется.

#### Доклинические данные по безопасности

Токсические эффекты, например признаки повреждения почек, наблюдали у собак только при воздействии, значительно превышающем максимальные дозы у человека, что указывает на малую клиническую значимость.



#### *Мутагенность/Канцерогенность:*

Указаний на канцерогенный потенциал получено не было. Тесты на генотоксичность не выявили данных о генетической активности ибандроновой кислоты.

#### *Репродуктивная токсичность:*

Специфические исследования трехмесячной схемы дозирования не проводилось. В исследованиях схемы дозирования ежедневного внутривенного введения не было получено данных о прямом токсическом или тератогенном эффекте на плод ибандроновой кислоты у крыс и кроликов. Было отмечено снижение набора массы тела у F<sub>1</sub> потомства у крыс. Проведение репродуктивных исследований на крысах перорального приема выявило влияние на фертильность в виде возросших потерь предимплантации при уровнях доз 1 мг/кг/день и выше. При проведении репродуктивных исследований на крысах внутривенное введение ибандроновой кислоты снизило количество спермы в дозах 0.3 и 1 мг/кг/день и снизило фертильность у самцов в дозе 1 мг/кг/день и у самок в дозе 1.2 мг/кг/день. Прочие нежелательные реакции ибандроновой кислоты при проведении исследований репродуктивной токсичности на крысах были такими же, как и у всех бисфосфонатов как класса. Они включают снижение количества участков имплантации, нарушение течения естественных родов (дистоция) и увеличение числа отклонений развития внутренних органов (лоханочно-мочеточниковый синдром).

#### Несовместимость

Раствор для инъекций препарата Бонвива® нельзя смешивать с кальцийсодержащими растворами или иными лекарственными средствами, вводимыми внутривенно.

#### Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### Упаковка

Раствор для внутривенного введения 3 мг/3 мл

По 3 мг/3 мл препарата в шприц-тюбике, корпус которого изготовлен из стекла (гидролитический класс 1 по ЕФ), поршень - из пластмассы, с пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. С другой стороны шприц-тюбик укупорен наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. 1 стерильная игла для инъекций помещена в герметично укупоренный пластмассовый контейнер с контролем вскрытия. 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### Условия отпуска

По рецепту.



#### Особые меры предосторожности при применении

В случаях, если препарат вводится в существующую внутривенную инфузионную систему, инфузат должен содержать или изотонический раствор, или 50 мг/мл (5%) раствор глюкозы. Это также касается растворов, применяемых для промывки инфузионного катетера типа «бабочка» и иных устройств.

Любые неиспользованные растворы, шприцы и иглы для инъекций должны быть утилизированы согласно местным требованиям. Попадание фармацевтических средств в окружающую среду должно быть минимизировано.

Следует тщательно соблюдать следующие пункты, касающиеся использования и утилизации шприцев и прочих острых медицинских инструментов:

- Повторное использование игл и шприцев запрещено.
- Поместить все использованные иглы и шприцы в контейнер для острых отходов (утилизируемый контейнер, защищенный от прокальвания).
- Хранить данный контейнер в недоступном для детей месте.
- Следует избегать выбрасывания контейнеров для острых отходов в контейнеры для бытовых отходов.
- Утилизировать контейнеры, заполненные шприцами/иглами, согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

#### Информация о производителе (заявителе)

Владелец Регистрационного удостоверения

Атнахс Фарма ЮК Лимитед, Великобритания

Atnahs Pharma UK Limited, Sovereign House, Miles Gray Road, Basildon, Essex SS14 3FR, United Kingdom.

#### Производитель

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Germany